

ЭНДОТЕЛИЙ КАК СЕНСОР (ДАТЧИК), ВОСПРИНИМАЮЩИЙ ПУЛЬСОВЫЕ КОЛЕБАНИЯ КРОВОТОКА, СОЗДАВАЕМЫЕ СЕРДЦЕМ

Родионов Ю.Я., Шлебеко В.И.

Витебский государственный медицинский университет, Витебск

Идея о влиянии реологических параметров крови и механических факторов пульсирующего кровотока на эндотелий как макрососудистого русла, так и системы микроциркуляции, была высказана ещё в 1965 году (Ю.Я. Родионов, 1965) в ходе обсуждения физиологического значения сохранения пульсирующего кровотока и давления в микрососудах (капиллярах), зарегистрированного в 1964 году Куртом Видергельмом с помощью прецизионного "сервонулирующего микроманометра". На протяжении последующих лет и в настоящее время мы теоретически и физико-математическими методами анализируем справедливость не только этой "частной гипотезы", но и разрабатываем важную общебиологическую концепцию о существовании специального кардиального уровня интеграции животного организма. Сердце рассматривается как биологический насос-осциллятор, создающий переменное электромагнитное поле и механические колебания в пределах животного организма (и даже вне его), и являющийся главным организатором кровотока в системе макрогемодинамики и микроциркуляции [1, 2, 8]. Естественно, первым сенсором, воспринимающим пульсирующие воздействия сердцебиений, является эндотелий. Уже на ранних стадиях эмбрионального периода, и далее на протяжении всего времени жизни животного организма эндотелиоциты постоянно испытывают пульсирующие электромагнитные, механические и звуковые воздействия сигналов сердца, а также биофизических параметров кровотока и кровяного давления. Эти "биофизические обстоятельства", как и структурно-функциональные особенности различных органов и тканей, которые васкуляризируются соответствующими кровеносными сосудами, главным, если не единственным, образом и определяют структурно-функциональные свойства эндотелия и его *физиологическую гетерогенность*. Механизмы, обеспечивающие такую специализацию и адаптацию эндотелия сосудов к специализированной функции органов и тканей, ещё недостаточно изучены. Хотя первая книга "Эндотелий" была издана Рудольфом Альтшулем относительно давно - в 1954 году, а через 25 лет после этого под редакцией Б.М. Альтуры была опубликована замечательная монография "Сосудистый эндотелий и базальные мембраны", написанная крупнейшими германскими, английскими и американскими исследователями, до сих пор знания о природе и функции эндотелия накапливаются медленно. Это объяснимо серьёзными

методическими трудностями при работе с сосудистым эндотелием, с одной стороны, и с существованием длительное время взгляда на природу эндотелия как на мембрану, отделяющую внутреннюю поверхность сосуда от окружающей ткани, с такими свойствами как препятствие тромбозу, обеспечение адекватной текучести крови и т.п., и как на “биологическое сито”, роль которого чётко проявляется на уровне системы микроциркуляции, где происходит транскапиллярный обмен (массоперенос), – с другой.

Эндотелий относится к эпителиальной ткани, выстилающей внутреннюю поверхность полостей сердца, кровеносных и лимфатических сосудов. В животном организме в условиях его функционирования и в покое постоянно образуются механические и звуковые (акустические) сигналы, вибрации, деформации тканей и смещения. Эндотелий обеспечивает условия для адекватной механической подвижности соответствующих органов и тканей при их механических движениях. Испытывая постоянные механические воздействия, эндотелий эволюционно адаптирован к ним, реагируя на регулярные периодические механические колебания кровотока, давления крови и постуральные изменения в процессе различных форм жизнедеятельности организма (физическая активность, кинетозы, перегрузки, невесомость и т.д.) периодическими и зачастую синхронизированными изменениями своей функциональной и секреторно-инкреторной активности.

Исходя из структурных (морфологических), биохимических и функциональных характеристик эндотелия, он не только образует избирательно функционирующий, но статичный физический барьер между кровью и тканью, как об этом было известно ещё со времён Гейденгайна и Старлинга, но должен взаимодействовать с соседними клетками. Это взаимодействие может осуществляться электрохимическими связями, либо гуморально - посредством синтеза и секреции эндотелием определённых биологически активных веществ, доставляемых к другим клеткам путем диффузии и конвекции (облегчённой диффузии), либо посредством прямого контакта эндотелиоцитов с другими клетками, находящимися над или под ним. Для реализации этого у эндотелия есть соответствующие структурные ресурсы, обеспечивающие эндотелиальные коммуникации [5].

Эндотелий может служить сенсором гипоксии, в ответ на которую в нём вырабатываются, например ангиогенные факторы – “фактор роста сосудистого эндотелия” (VEGF) и др.

Эндотелий, выстилающий полости сердца, является сенсором физико-механических напряжений, возникающих при сокращении и расслаблении миокарда [4, 6]. Независимо от того, произошли ли эндотелиоциты из эндокардиального или коронарного микрососудистого источника, внутрисердечные эндотелиоциты могут непосредственно

модулировать сократительную мощность соседних с ним кардиомиоцитов. Тем самым эндотелиоциты участвуют в регуляции начальной стадии расслабления желудочков и фазы их быстрого наполнения кровью. Выдвинуты две гипотезы о том, что механизмы, лежащие в основе взаимодействия внутрисердечных эндотелиоцитов с кардиомиоцитами осуществляются:

1) во взаимодействии, опосредованном через трансэндотелиальный физико-химический градиент для различных ионов (так называемый активный гемато-кардиальный барьер), и 2) во взаимодействии, опосредованном через освобождение кардиальными эндотелиоцитами различных биологически активных веществ - оксид азота, эндотелин и простациклин. Оба этих механизма могут действовать как параллельно, так и в содружестве (синергично) [4, 5, 6].

В настоящее время считается, что эндотелий стимулируется следующими комбинированно действующими механическими силами: гидростатическим давлением; натяжением эндотелиоцитов под действием продольно растягивающих сил в процессе вазомоторики; и "напряжением сдвига" – тангенциальной силой трения движущейся крови, действующей на эндотелий, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных сосудов [6]. Например, эндотелий как сенсор механических воздействий, возникающих при круговых (кольцевых) деформациях сосудов и при действии "напряжения сдвига" потока крови, вызванных работой сердца, обладает довольно широким диапазоном адаптационных возможностей. Так, при перфузии подкожной вены человека кровью в условиях биофизических характеристик артериального кровотока было установлено следующее. Во-первых, перфузия вены в названных условиях вызывала увеличение в 2 – 5 раз содержания белка в эндотелии и заметно усиливала эндотелийзависимое расслабление. Во-вторых, быстро изменялась экспрессия молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 в ответ на круговое (кольцевое) напряжение, и более медленное увеличение активности эндотелиальной NO-синтазы в ответ на продольное напряжение эндотелиоцитов или на "напряжение сдвига" [7]. Механизмы, посредством которых эндотелий воспринимает и передаёт изменения гемодинамических сил, начинают интенсивно изучаться. Предполагается, что на люминарной мембране эндотелия находятся рецепторы, реагирующие на изменение "напряжения сдвига" или на различные виды деформаций. Эти рецепторы, по-видимому, связаны с белками цитоскелета эндотелия и могут вызвать после воздействия соответствующего стимула образование вторичных посредников – мессенджеров [4 – 6, 7].

Вообще же сосудистый и внутрисердечный эндотелий представляет собой динамическую систему, которая существенным образом может изменять физиологию сосудистой системы, и, в свою очередь, физиологию окружающей сосуда ткани. Динамическая система эндотелия

воспринимает самый широкий спектр различных биофизических и биохимических возмущений (сигналов). В ответ на эти возмущения эндотелий образует множество факторов, влияющих на состояние соседних с ним гистологических структур и на местное кровообращение.

Структурно-функциональные ответы эндотелия на эти возмущения будут характеризовать их функциональную гетерогенность, о которой уже упоминалось выше. Естественно, эндотелиоциты полостей сердца, проводящих и резистивных сосудов выполняют функции, во многом отличающиеся от таковых, характерных для эндотелия системы микроциркуляции, на уровне которой и осуществляется жизненно важный процесс трансапиллярного обмена. По существу, именно для этого обмена и служит вся сердечно-сосудистая система животного организма. Тем не менее, система микроциркуляции сама весьма гетерогенна. Среди многообразия видов строения капиллярного русла различных органов и тканей выделяют три основных типа капилляров: а) капилляры с непрерывным эндотелием (мышцы, лёгкие, капилляры гематоэнцефалического и некоторых других гисто-гематических барьеров);

б) капилляры с окончатый или фенестрированным эндотелием (почки, кишечные ворсинки, эндокринные железы и т.д.); в) капилляры с прерывистым эндотелием или капилляры синусоидного типа (кроветворные органы). Соответственно этому, эндотелиоциты в сосудах системы микроциркуляции специализируются в полном объёме обеспечивать выполнение тех функций, для которых предназначены капилляры данного органа или ткани. При этом особое значение для функции системы микроциркуляции на уровне её обменных сосудов — капилляров будет иметь механочувствительность эндотелия. Здесь осуществляется функция не менее двух важнейших трансэндотелиальных транспортных механизмов — переход воды и кристаллоидов по градиенту давления и концентрации (механизмы диффузии, облегчённой диффузии и ультрафильтрации) и явление везикулообразования — пиноцитоза или цитопемпсиса. Современное толкование природы механочувствительности эндотелия органичивается традиционным рассмотрением влияния ламинарного или осциллирующего “напряжения сдвига” на эндотелиоциты. Несмотря на всю значимость такого подхода, он кажется достаточно упрощённым. Исходя из результатов теоретических исследований, проводимых нами [8], можно представить, что эндотелий испытывает воздействие более сложного спектра механических сил. Скорее всего сердце формирует волны типа солитонов или солитоноподобные объекты. Систолический объём крови как бы ввинчивается в аорту, создавая сложную констелляцию сил, воздействующих на эндотелий макрососудистой системы и системы микроциркуляции. Вполне вероятно, что в “критических зонах” артерий (места бифуркаций, зоны резкого изгиба артерий и т.п.),

предрасположенных к атерогенезу, солитоноподобные объекты кровотока должны иметь некие специфические биофизические характеристики. Эти характеристики вполне могут побуждать к образованию особого фенотипа эндотелиоцитов, способствующего атерогенезу. Можно почти с уверенностью утверждать, что функциональная гетерогенность эндотелия существенным образом зависит от биофизических характеристик солитонов, формируемых в артериальной системе сердцем как биологическим насосом-осциллятором. Ранее мы предполагали, что "...сам механический стимул пульсирующего притока жидкости в ткань служит своеобразной "информацией", интегрирующей метаболическую деятельность клеток и сигнализирующей о том, что мембрана клетки должна "что-то" (например, субстрат для соответствующей метаболической реакции) впустить и "что-то" выбросить в интерстициальное пространство. ...Исследования в этом направлении могут оказаться не только полезными, но откроют ранее не подозреваемые закономерности причин и следствий некоторых колебательных процессов в живом организме, являющихся атрибутом раздражимости, сократимости и движения (перемещения тела в пространстве)" [2]. Можно констатировать, что такое время уже наступило и нас ожидают новые впечатляющие открытия факторов, раскрывающих природу биологического предназначения сердца как создателя специального кардиального уровня интеграции животного организма и эндотелия как сенсора, воспринимающего пульсирующие биофизические сигналы, генерируемые этим биологическим насосом-осциллятором.

ЛИТЕРАТУРА

1. Науменко А. А., Родионов Ю. Я., Шебеко В. И., Яхновец А. А. Нетрадиционные представления о волновом характере механизмов транскапиллярного массопереноса с позиций теории бегущих волн линейной плотности. // Вопросы экспериментальной биологии и медицины. Сборник научн. трудов. - Витебск, 1999. - С.35-39.
2. Родионов Ю. Я., Чиков В. П. К теории транскапиллярного (трансмембранного) обмена. // Известия АН СССР, Серия биол. - 1978. - N 2. - С.230-238.
3. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента. // Витебск: ВГМУ. - 1999. - 149с.
4. Brutsaert D. L., De Keulenaer G. W., Franssen P., et al. The cardiac endothelium: Functional morphology, development, and physiology // Progr. Cardiovasc. Dis. - 1996. - V.39, N 3. - P.239-262.
5. Davies P. F., Olesen S. P., Clapham D. E., Morrel E. M. Endothelial communication /State of art Lecture // Hypertension. - 1988, 11: 563-572.

6. De Hert S.G., Gillebert T.C., Andries L. J., Brutsaert D. L. Role of the endocardial endothelium in the regulation of myocardial function. Physiologic and pathologic implications. // *Anesthesiology*. – 1993. – V.79, N 6. – P.1354 – 1366.

7. Golledge J., Turner R.G., Harley S.L. et al. Circumferential deformation and shear stress induce differential responses in saphenous vein endothelium exposed to arterial flow. // *J. Clin. Invest.* – 1999. – V.99, N 11. – P.2719 – 2726.

8. Rodionov Yu. Ya., Shebeko V. I., Naumenko A.A., Yakhnovetz A.A. The heart as an ergo-informational organizer of blood flow. The cardiac integration level. // XXXIII International Congress of Physiological Sciences. Abstracts. - St.Petersburg, 1997. - P.60.19.

АУТОРЕГУЛЯЦИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Сидоренко Г.И.

Белорусский НИИ кардиологии, Минск

Система ауторегуляции кровообращения является важным механизмом сохранения жизненно-важных сосудистых зон организма. В настоящее время установлены пределы ауторегуляции мозгового, венечного, почечного кровотока, а также в мезентериальных сосудах и в скелетных мышцах.

Известно, что границы ауторегуляции мозгового кровотока колеблются между 60-70 мм – 150 мм рт.столба среднего артериального давления. В этих пределах сохраняется нормальная перфузия мозговой ткани (1). Если среднее давление снижается ниже 60 мм, то наступает неадекватная вазодилатация и мозговой кровоток снижается. Если среднее давление превышает 150 мм, то наступает вазоконстрикция. При хронической гипертензии в результате ауторегуляторного механизма возникает сосудистая адаптация и ремоделирование. Последнее проявляется в виде утолщения стенок сосудов. При этом толерантность к острым подъемам АД может даже улучшиться, хотя потенциал вазодилатации к снижению артериального давления будет ослаблен. При гипертонической энцефалопатии границы ауторегуляции смещаются. При наличии атеросклеротической атеромы дистальнее стеноза артериальное давление повышено, ауторегуляция реагирует на это вазодилатацией, что поддерживает нормальную перфузию. Однако при антигипертензивной терапии АД позади стеноза снижается, ауторегуляция истощается и наступает фокальная церебральная ишемия.